Universidade Federal Fluminense
Curso: Medicina
Disciplina: Biologia Geral / Botânica

Efeitos Colaterais e Interações Medicamentosas dos Fitoterápicos



Professora Maria Carolina Anholeti

Os Fitoterápicos podem fazer mal à saúde?

SIM !!!

Como para qualquer medicamento, o uso errado de fitoterápicos pode ocasionar problemas à saúde, como: alterações na pressão arterial, problemas no SNC, fígado e rins, podendo levar a internações hospitalares e até mesmo a morte, dependendo da forma de uso.

Problemas relacionados ao uso de Fitoterápicos

- A maior parte dos fitoterápicos utilizados por automedicação, ou por prescrição médica não tem seu perfil tóxico bem conhecido;
- A utilização inadequada de um produto, mesmo de baixa toxidez pode induzir problemas graves;
- Crença na “naturalidade inócua” dos fitoterápicos e plantas medicinais;



Farmacovigilância de Plantas Medicinais e Fitoterápicos



A farmacovigilância é uma preocupação emergente e objetiva através do Sistema Internacional de Farmacovigilância identificar os efeitos indesejáveis desconhecidos, quantificar os riscos, e identificar os fatores de riscos e mecanismos, padronizar termos, divulgar experiências, entre outros, permitindo um uso seguro e eficaz.

- Reino Unido: Incidência de efeito adverso atribuído a fitoterápico ~ 7%
- Taiwan e Hong Kong: Admissão hospitalar por plantas = 0,2 e 0,5%.
- Alemanha: Desde 1978, mais de 400 fitoterápicos analisados e muitos retirados do mercado.
- Itália: Regulamentação avançada – Programa de Fitovigilância.
- Austrália: Reações adversas a plantas – “Therapeutic Good Administration”.

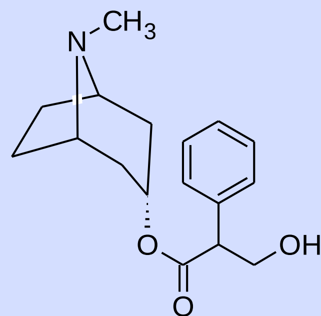
Efeitos Adversos Associados às Plantas Medicinais

- Reações intrínsecas:
  - Toxidez
  - Overdose e uso prolongado
  - Interação com outros fármacos
  - Reação idiossincrática (reações alérgicas)



- Reações extrínsecas
  - Miscelânea e substituições
  - Falta de padronização
  - Contaminação
  - Adulteração
  - Preparação ou estocagem incorreta
  - Rotulagem inapropriada





Atropina

Efeitos Adversos Associados às Plantas Medicinais

Contaminantes repetidamente encontrados em fitoterápicos.

ADULTERANTES QUÍMICOS		
Ácido mefenâmico	Cafeína	Fenacetina
Alumínio	Clordiazepóxido	Fenilbutazona
Aminofilina	Clorfeniramina	Indometacina
Arsênico	Corticosteróides	Mercúrio
Aspirina	Diazepam	Paracetamol
Betametasona	Diclofenaco	Teofilina
Bromexina	Diuréticos tiazídicos	Zinco
Cadmo	Efedrina	

Fonte: Pinn, 2001

Exemplos de Efeitos Adversos Associados a Plantas Medicinais/Fitoterápicos



Ginseng (*Panax ginseng* C. A. Mey.)		
Uso Tradicional	Ações Farmacológicas	Efeitos Adversos
Energético	Antiinflamatório, estimulante.	Insônia, sangramento vaginal, hipertensão, diarréia, hipoglicemia, inibição plaquetária.



Valeriana (*Valeriana officinalis* L.)		
Uso Tradicional	Ações Farmacológicas	Efeitos Adversos
Problemas digestivos, insônia, estresse, desordens urinárias.	Sedativo, ansiolítico.	Cefaléia, sintomas gastrointestinais, ressaca, hepatite.

Exemplos de Efeitos Adversos Associados a Plantas Medicinais/Fitoterápicos



Equinácea (*Echinacea purpurea* (L.) Moench)		
Uso Tradicional	Ações Farmacológicas	Efeitos Adversos
Tratamento de úlceras, abscessos, queimaduras, eczemas.	Estimulante do sistema imunológico, antifúngico e antiinflamatório.	Imunossupressão, reações alérgicas.



Erva-de-São João (*Hypericum perforatum* L.)		
Uso Tradicional	Ações Farmacológicas	Efeitos Adversos
Cicatrizante, diurético, analgésico, melancolia.	Antidepressivo, antiviral.	Sintomas gastrointestinais, alergias, fadiga, ansiedade, sedação.

Exemplos de Efeitos Adversos Associados a Plantas Medicinais/Fitoterápicos



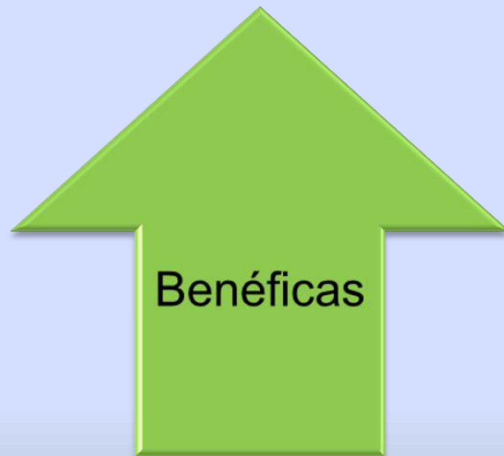
Ginkgo (*Ginkgo biloba* L.)		
Uso Tradicional	Ações Farmacológicas	Efeitos Adversos
Asma, hipertensão, zumbido, angina.	Efeitos antiplaquetários, antioxidantes.	Sintomas gastrointestinais, sangramentos, alergias, cefaléia.



Kava-kava (*Piper methysticum* G. Forst.)		
Uso Tradicional	Ações Farmacológicas	Efeitos Adversos
Infecções urogenitais, relaxante.	Ansiolítico, sedativo, relaxante muscular.	Sintomas gastrointestinais, falência renal, inibição plaquetária, fotossensibilidade, inquietação, alergias, hepatite, sedação.

Interações Medicamentosas

O termo “interações medicamentosas” se refere à interferência de um fármaco na ação de outro, ou de um alimento ou nutriente na ação de medicamentos.





Existem Riscos de Interações Medicamentosas com Fitoterápicos?

SIM !!!

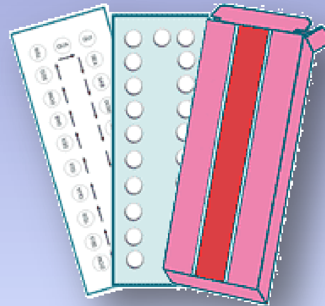
Os fitoterápicos são medicamentos alopáticos preparados a partir de plantas medicinais, as quais possuem substâncias químicas ativas capazes de promover este tipo de interação.

Existem Riscos de Interações Medicamentosas com Fitoterápicos?

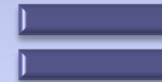


Hypericum perforatum L.
Erva-de-São João





Anticoncepcionais





Bebê



Ginkgo biloba L.
Ginkgo





Anticoagulantes orais. Ex: AAS

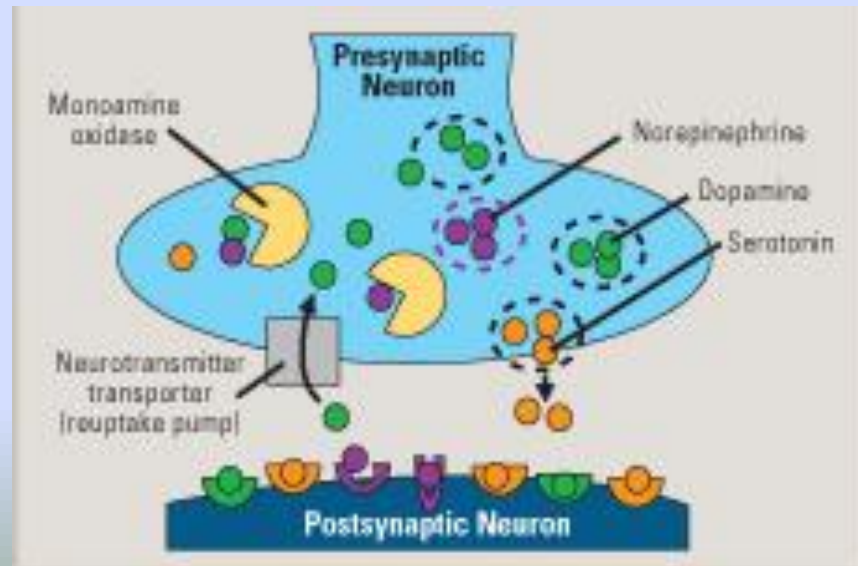




Hemorragias

Monoamina oxidases – Enzimas importantes!!!

- MAO-A: Metaboliza preferencialmente o substrato serotonina e encontra-se no SNC, no fígado, no trato gastrointestinal e na placenta.
- MAO-B: Metaboliza preferencialmente o substrato feniletilamina e encontra-se no SNC e nas plaquetas.



Exemplos de Interações Medicamentosas de Fitoterápicos



Indução das enzimas hepáticas (citocromo P450 – isoenzima CYP1A2)

Erva-de-São João (*Hypericum perforatum* L.)

- ↓ da concentração plasmática do indinavir (Miller, 2000);
- ↓ do efeito imunossupressor da ciclosporina (Moore, 2000);
- ↓ dos níveis plasmáticos da digoxina entre 1/3 e 1/4 do fármaco (Stockley, 2002);
- ↓ dos níveis plasmáticos de contraceptivos orais (Stockley, 2002);
- ↓ dos níveis plasmáticos da sinvastatina (Sugimoto, 2001);
- Pode causar a ↓ nos níveis plasmáticos de outros fármacos: antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes, e anticoagulantes.
- Pode levar à síndrome serotoninérgica.

Aspectos clínicos da Síndrome Serotoninérgica

- Ansiedade, agitação, confusão mental, inquietação, hipomania e alucinações.
- Tremores, mioclonias, hipertonia, hiperreflexia e incoordenação.
- Febre, sudorese, náusea, vômitos, diarréia e hipertensão.
- Complicações agudas incluindo, convulsões, rabdomiólise, coagulação intravascular disseminada (CIVD) e coma.

Fármacos utilizados concomitantemente com *H. perforatum que podem causar síndrome serotoninérgica.*

Antidepressivos tricíclicos*	amitriptilina, nortriptilina
Inibidores de recaptação de serotonina	fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina, sertralina, venlafaxina, citalopram
IMAO A	moclobemida, tranilcipromina, fenelzina, isocarboxazida, linezolida (antimicrobiano)
Inibidores de apetite	sibutramina, anfepramona, femproporex, mazindol
Antienxaquecosos:	▪ *Agonistas serotoninérgicos:* sumatriptana, naratriptana, zomitriptana ▪ *Alcalóides do ergot:* ergotamina, diidroergotamina, metisergida
Simpatomiméticos	cafeína, efedrina, pseudoefedrina.
Broncodilatadores	teofilina, aminofilina
Alimentos	Contendo: ▪ Tiramina (queijos, vinho, bacalhau, fígado, etc) ▪ Triptofano

Exemplos de Interações Medicamentosas de Fitoterápicos



Não é considerada segura em altas doses, a longo prazo.

Kava-kava (*Piper methysticum* G. Forst.)

- Potencialização dos efeitos deletérios no fígado quando associada com fármacos hepatotóxicos. Ex: Etanol, paracetamol, AINES, α-metildopa, anticonvulsivantes, antidiabéticos orais, antipsicóticos, inibidores da recaptação de serotonina, inibidores da MAO, benzodiazepínicos, inibidores de acetilcolinesterase, griseofulvina, cocaína e ecstasy (Selim e Kaplowitz,1999);
- Depressores do SNC: Sedação, cansaço, e diminuição dos reflexos (Jamieson e Duffield, 1990);
- Antagonistas dopamínicos: Distonia, discinesia, e pseudo-parkinsonismo (Pierce, 1999);
- Inibidores da MAO: Irritabilidade, hiperatividade, insônia,ansiedade, hipotensão, cansaço, colapso cardiovascular, alucinações, *flushing*, taquipnéia, taquicardia e alterações motoras (Stockley, 2002).

Exemplos de Interações Medicamentosas de Fitoterápicos



Ginkgolídeos A e B: Inibidores de agregação plaquetária

Ginkgo (*Ginkgo biloba* L.)

- Anticoagulantes/antiplaquetários: ↑ o risco de complicações hemorrágicas (De Feudis, 1998);
- AINES: Hemorragia cerebral (Meisel et al., 2003) e gastrointestinal (Micromedex, 2005);
- Nifedipina: ↑ da concentração plasmática em 29% após 30 min de administração = ↑ Cefaléia, rubor, e edema de tornozelo (Micromedex, 2005);
- ↓ da eficácia dos anticonvulsivantes (Granger, 2001);
- ↑ da atividade antioxidante do haloperidol (↓ da atividade da superoxido dismutase) (Zhou et al., 1999);
- Antidepressivos: Os flavonóides causam ↑ atividade gabaérgica (Sasaki et al., 1999).

Exemplos de Interações Medicamentosas de Fitoterápicos



Indução do sistema citocromo P450 CYP 3A4.

Ginkgo (*Ginkgo biloba* L.)

- ↓ da biodisponibilidade do omeprazol e ↑ da concentração plasmática de seu metabólito ativo (5-hidroxi-omeprazol) (Yin et al., 2004);
- ↓ dos efeitos de disfunção erétil provocados pelos antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina. ↑ de óxido nítrico na musculatura peniana (Wheatley, 2004).

Exemplos de Interações Medicamentosas de Fitoterápicos



Indução do sistema citocromo P450 CYP 2E1.

Ginseng (*Panax ginseng* C. A. Mey.)

- Fenelzina (IMAO): Cefaléia, insônia, tremores, irritabilidade e alucinações (Shader & Greenblatt, 1985);
- Redução da eficácia de anticoagulantes orais (Micromedex, 2006);
- Estrogênios: Mastalgia e sangramento menstrual excessivo (Micromedex, 2006);
- ↑ de 53% na concentração plasmática da nifedipina: Cefaléia, constipação, edema de tornozelo e insuficiência cardíaca (Smith et al., 2001);
- Hipoglicemiantes orais: Hipoglicemia (↑ da sensibilidade aos recptores de insulina) (Vuksan et al., 2001);
- ↓ de 30% na concentração plasmática do etanol;
- Vacina da gripe: Redução significativa dos sintomas da gripe e aumento da atividade das células NK (Scaglione et al., 1996).

Dados importantes

- Dados de um estudo com abordagem quantitativa, com o objetivo de investigar o uso de plantas medicinais em crianças na faixa etária de zero a 12 anos internadas no Hospital Infantil Arlinda Marques, da cidade de João Pessoa (PB), entre agosto de 2000 a junho de 2001 revelam que:
  - 27,3% dos acompanhantes usaram plantas medicinais em suas crianças antes de procurar o serviço hospitalar;
  - Esta prática pouco cuidadosa no uso de plantas medicinais, devido ao insuficiente conhecimento sobre o assunto ou pela idéia de que "é natural e se bem não fizer, mal não fará", pode causar efeitos indesejados como intoxicações ou ausência da resposta medicamentosa ;
  - 41,7% associaram plantas com alguma medicação; estas foram do tipo planta *x planta ou planta x medicamento, como se* observam nos seguintes relatos:

"Usei o lambedor da cebola-branca e beterraba com um remédio de farmácia...."

"Usei um lambedor que minha mãe fez, mas não sei qual era as plantas..."

"Dei um banho com colônia e dei AAS infantil pra tratar a febre dele...."

"Eu dava chá de boldo ou de goiabeira com Imosec pra parar a diarréia...."

Dados importantes

- O mesmo estudo aponta que cerca 58,4% dos profissionais da saúde não foram informados a respeito do uso de plantas medicinais em seus pacientes pediátricos, dificultando assim, a sua contribuição na avaliação dos riscos e benefícios que esta prática pode ocasionar.
- As transcrições citadas a seguir refletem alguns dos motivos pelos quais os acompanhantes não informaram ao profissional sobre a utilização de plantas medicinais:

"Eu não informei ao médico porque não achei importante..."

"Não informei porque ele não perguntou..."

"Não informei porque o médico não acredita..."

Quadro 3. Associações de plantas medicinais usadas pelos acompanhantes antes do internamento das crianças no Hospital Infantil Arlinda Marques, João Pessoa (PB).

Associações de plantas no preparo de lambedores					
Plantas associadas	Parte usada	Idade	Indicação	Resultado	Diagnóstico Clínico
Hortelã-grande Mastruz Cebola-branca Beterraba	Folhas Folhas Bulbo Tubérculo	2 anos e 6 meses	Catarro	Não melhorou	Pneumonia
Hortelã-grande Mastruz Saião Chambá	Folhas Folhas Folhas Folhas	1 ano	Gripe	Melhorou	Pneumonia
Hortelã-grande Mastruz Cebola-branca Colônia Sabugueiro Espinho-de-cigano	Folhas Folhas Bulbo Folhas Flor Raiz	1.a e 4.m	Tosse e catarro	Melhorou	Pneumonia
Hortelã-grande Cebola-branca Alho Chambá	Folhas Bulbo Bulbo Folhas	4 anos	Tosse e catarro	Não melhorou	Pneumonia
Mastruz Alecrim Hortelã-grande Saião Espinho-de-cigano Cebola branca	Folhas Folhas Folhas Folhas Raiz Bulbo	3 anos 6 anos	Verme Tosse	Melhorou Não melhorou	Inf. Intestinal e anemia Pneumonia
Cebola-branca Beterraba	Bulbo Tubérculo	6 meses	Catarro	Não melhorou	Pneumonia e asma
Eucalipto Sabugueiro Colônia	Folhas Folhas Folhas	1 ano	Febre	Não melhorou	Pneumonia e anemia
Limão Hortelã-grande	Fruto Folhas	1 ano	Tosse	Não melhorou	Pneumonia e anemia
Hortelã-grande Saião	Folhas Folhas	1 mês e 1 semana	Tosse	Não melhorou	Pneumonia

“Podemos dizer que cada vegetal que apresenta propriedades medicinais é, por analogia, um frasco que contém diversos medicamentos juntos.”

ADCorrêa

